Archiv
für
Verdauungs-Krankheiten
mit Einschluss der
Stoffwechselpathologie und der Diätetik
herausgegeben von

Sonder-Abdruck aus Band XVI. (1910.)

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut Basel.
[Vorsteher: Prof. *E. Hedinger.*])

Zur Lehre der Doppelkarzinome der Gallenblase.

Von

Dr. med. ERNST BUCHMANN.
Assistent am pathologischen Institut.

BERLIN
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 15.

Das „Archiv für Verdauungskrankheiten“ erscheint etwa alle zwei Monate. Sechs Hefte von ca. 50 Druckbogen bilden einen Band — Der Preis des Bandes beträgt 24 Mark. — Zu beziehen durch die Post sowie durch alle Buchhandlungen des In- und Auslandes.

Für die Redaktion bestimmte Manuskripte, Korrespondenzen sowie Dissertationen und Sonderabdrücke werden ausschliesslich unter der Adresse des Redakteurs: Berlin N.W., Alexander-Ufer 6, erbeten.

Medizinischer Verlag von S. KARGER in Berlin NW. 6.

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut Basel.
[Vorsteher: Prof. *E. Hedinger.*])

Zur Lehre der Doppelkarzinome der Gallenblase.

Von

Dr. med. ERNST BUCHMANN.
Assistent am pathologischen Institut.

Das gleichzeitige Vorkommen von Zylinderzellkrebs und Kankroid der Gallenblase ist ein recht seltenes.

In der Literatur finden sich zwei solcher Fälle verzeichnet, der eine, ein Fall von Doppelkarzinom der Gallenblase, von *Mönckeberg*, der andere, zugleich mit drei Fällen von Kankroid der Gallenblase, von *Deetz.*

Im Falle von *Mönckeberg* handelt es sich um eine 77 jährige Frau. Aus der Anamnese ergibt sich, dass die Frau seit 4—5 Jahren an Schmerzen in der Gegend der Gallenblase litt, die sich alle 5—6 Wochen wiederholten. Dabei wurde nie Ikterus beobachtet. 14 Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus bemerkte die Patientin eine Geschwulst, die in der letzten Zeit sich nicht vergrössert haben soll.

Bei der Aufnahme findet sich unter dem rechten Rippenbogen ein ca. hühnereigrosser, derber, höckeriger, etwas verschieblicher Tumor, der sich nicht von der Leber abgrenzen lässt. Die Diagnose wird auf Carcinoma vesicae felleae gestellt.

Bei der dann ausgeführten Laparatomie findet man die den Rippenbogen überragende, derb höckerige, verdickte Gallenblase. Der Tumor der Gallenblase geht auf die untere Leberfläche über. Die Gallenblase wird abgetragen und das Peritoneum nach unten abgeschlossen.

Das bei der Operation gewonnene Präparat liess bei der Untersuchung keine Orientierung mehr zu, da es bei der Operation stark zerstückelt worden war. Der Serosaüberzug war anscheinend intakt. Ein Drittel der Wand zeigte normale Dicke, während zwei Drittel von Tumormassen eingenommen wurden, die sich

polypös gegen das Lumen vordrängten. In der Gallenblase fanden sich eine Anzahl kleiner, gelber, facettierter Steine.

Mikroskopisch konstatierte *Mönckeberg* folgendes: An Stellen, wo die Wand normale Dicke zeigt, findet sich eine zottige Wucherung der Schleimhaut mit diffusen, bald stärkeren, bald schwächeren Rundzellenanhäufungen, bei entzündlich infiltrierter Submukosa und normaler Muskularis und Serosa. Gegen den Tumor hin nimmt die Proliferation der Schleimhaut stark zu. Man sieht Quer- und Längsschnitte von zottigen Wucherungen, bekleidet mit einem hohen Zylinderepithel, ein gefässreiches bindegewebiges Stroma enthaltend. Darin ziemlich reichlich Rundzellen. Gleichzeitig beginnen die Drüsen der Wand in die Submukosa weiter vorzudringen, die Muskularis zu durchbrechen, bis man das Bild des infiltrierenden Adenokarzinoms erhält. An anderen Stellen des Tumors bietet sich durchaus ein anderes Bild. Hier reichen Zapfen, Stränge und Nester von grossen Plattenepithelien mit geringem Stroma zwischen sich, bis an das Lumen der Gallenblase, wo sie ebenfalls polypös vorgewuchert sind, so dass man hier in verschiedenen Richtungen betroffene Exkreszenzen mit typischem nach aussen verhornten Plattenepithel und gefässreichem Stroma antrifft. Die Zapfen und Stränge enthalten vielfach Hornkugeln, in ihnen sind Riffzellen in grosser Menge nachweisbar.

Einen eigenartigen Anblick bieten Stellen dar, wo sich beide Tumorformen berühren. Es hat hier ein Ineinandergreifen beider Tumoren in der Weise stattgefunden, dass man einerseits mitten in einem erweiterten Drüsenlumen typische Kankroidperlen, andererseits in Haufen grosser platter Zellen komprimierte Schläuche des Adenokarzinoms antrifft.

Soweit *Mönckeberg*. Es handelt sich also um eine Kombination von Adenokarzinom und Kankroid der Gallenblase.

Wenige Tage nach der Operation starb die Patientin. Die Sektion ergab als direkte Todesursache eine Embolie beider Lungenarterien.

In zwei, bei der Sektion gewonnenen Lymphdrüsen vom Hilus der Leber fanden sich Metastasen, und zwar beide Tumoren nebeneinander und scharf getrennt.

Mönckeberg kommt auf Grund des mikroskopischen Bildes sowie des Bildes der Metastasen zum Schlusse, dass das Kankroid aus einer durch Metaplasie entstandenen Plattenepithelinsel hervorgegangen sei.

Gerade der Befund doppelter Metastasen wird von *Mönckeberg* zum Beweise, dass eine doppelte Tumorbildung vorliege, herangezogen.

Für die Diagnose doppelter maligner Tumoren fordert *Billroth* den Nachweis, dass jeder Tumor seine eigenen Metastasen mache und dass die Struktur beider Tumoren eine verschiedene sei. Beide Forderungen sind in vorliegendem Falle erfüllt.

Mönckeberg schliesst mit der Annahme, dass die chronischen Entzündungszustände zu einer Konkrementbildung geführt und mit dieser zusammen eine partielle Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel bewirkt haben. Auf dem Boden dieser Prozesse ist es dann zur doppelten Tumorbildung gekommen.

Über einen weiteren hierher gehörenden Fall berichtet *Deetz*, als dritten seiner vier Fälle von Kankroid der Gallenblase.

Das Material wurde von auswärts an das Göttinger Institut geschickt mit der Diagnose: Karzinom der Gallenblase mit Colon transversum verwachsen und in dasselbe durchgebrochen. In der erweiterten abgeschlossenen Gallenblase finden sich zahlreiche Cholestearinsteine.

An den durch den Gallenblasentumor gelegten Schnitten liess sich folgender mikroskopischer Befund erheben: An den Schnitten ist die Struktur der Gallenblase nicht mehr erkennbar. Überall finden sich nekrotische Massen, dazwischen liegen unregelmässig gestaltete Hohlräume, meist sehr eng, die ausgekleidet sind mit teils kubischen, abgeplatteten, teils polygonalen Zellen, die selten in mehr als 3—4 Schichten angeordnet sind. Die bläschenförmigen Kerne sind gut gefärbt. Stellenweise ist ein drüsenförmiges Lumen erkennbar. Neben diesen Bildern sieht man eine Durchwachsung von Krebssträngen und Nestern der oben beschriebenen Art, mit breiteren und grösseren Zellzügen und Haufen, die besonders gegen die Serosa zu an Mächtigkeit zunehmen und typisches Plattenepithel mit Stachelzellen und Hornkugeln aufweisen.

An einigen Stellen hat man den Eindruck, als handle es sich um zwei sich gegenseitig durchwachsende Tumoren, während an anderen Stellen ein allmählicher Übergang beider vorhanden zu sein scheint.

Es handelt sich also in diesem Falle um ein typisches Kankroid mit Stachelzellen und Epithelperlen. Dazwischen wucherte eine zweite Geschwulst aus zum Teil in Drüsenform, zum Teil mehr strangförmig angeordneten zylindrischen Zellen, da, wo der drüsige Charakter vorherrscht, auf einer Membrana propria aufsitzend, an anderen Stellen geschichtet.

Zur Erklärung des Vorkommens von Kankroiden in der Gallenblase zieht *Deetz* drei Möglichkeiten in Betracht:

1. Keimversprengung,
2. Verdrängung des Zylinderepithels durch Plattenepithel,
3. Metaplasie im engeren Sinne.

Die Keimversprengung kann in der Gallenblase keine Rolle spielen, weil eine solche nur bei direkt benachbarten Epithelarten vorkommt.

Die allmähliche Verdrängung des Zylinderepithels durch Plattenepithel kann zur Erklärung dienen, sobald eine Verbindung

eines plattenepitheltragenden Organs mit der Gallenblase nachzuweisen ist, z. B. bei Gallenblasenfisteln durch die Haut nach aussen.

Als letzte Möglichkeit zieht *Deetz* die Metaplasie in Betracht. Epithelmetaplasie kommt bei einer Reihe von zylinderepitheltragenden Schleimhäuten vor. Als Ursache werden immer chronische Reiz- und Entzündungszustände angegeben.

Deetz wirft die Frage auf, ob es Gallenblasen gibt, bei denen eine Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel stattgefunden hat, ohne dass bereits Geschwulstbildung vorhanden ist.

Auf Grund von 300 Untersuchungen von Gallenblasen, bei denen *Deetz* nie Plattenepithel nachweisen konnte, kommt er zum Schlusse, dass das Vorkommen von Plattenepithel in der Gallenblase ohne Geschwulstbildung ausserordentlich selten ist.

Auf Grund dieser Untersuchungen muss *Deetz* die Frage, ob in der Gallenblase unter pathologischen Verhältnissen eine Metaplasie des Zylinderepithels in Plattenepithel vorkommt, offen lassen.

Für das Zustandekommen einer Metaplasie hält *Deetz* das Auftreten chronischer Reize als auslösendes Moment für unumgänglich. Dass aber die Anwesenheit von Gallensteinen allein nicht massgebend sein kann, beweisen die Untersuchungen an den 300 Gallenblasen, unter denen sich eine grosse Zahl von Gallensteinblasen fand. In ca. 90 pCt. von Gallenblasenkrebsen lassen sich Gallensteine in der Anamnese nachweisen. Welche weiteren Momente ausserdem noch bei der Umwandlung der Zylinderzellen in Plattenepithelien eine Rolle spielen, kennt man noch nicht.

An die beiden oben zitierten Fälle schliesst sich meiner unmittelbar an.

Das Material wurde dem Institut vom Hasenrainspital in Mülhausen zur mikroskopischen Untersuchung gesandt (M. B., No. 1012, 1909). Der mir von Herrn Professor Dr. *Kleinknecht* in Mülhausen gütigst überlassenen Krankengeschichte entnehme ich folgendes:

Anamnese: Frau J. H., 66 Jahre alt. — Die geistig nicht sehr rege Patientin macht folgende Angaben: Der Vater ist an einer unbekannten Krankheit, die Mutter an einer Brustkrankheit (viel Engigkeit) gestorben. Die Kranke selbst war verheiratet und hatte 9 Kinder, die alle gestorben sind. Von früheren Krankheiten weiss sie nichts. Seit 3 Jahren ist sie im Pfrundhaus. Die jetzige Krankheit begann im Frühjahr 1909, vorher war sie gesund. Sie konnte von da an kein Brot und kein Fleisch mehr essen. Sie hatte mit dem Magen zu schaffen und Schmerzen in der Leber. Seit

Anfang fühlte sie hier einen harten Knoten, der immer grösser wurde. Seit etwa einem Monat trat Rötung der Haut darüber hinzu; die Schmerzen wurden stärker. Niemals bestand Erbrechen, nie Blutabgang aus dem Mund oder aus dem After.

Status praesens (14. XII. 1909): Schlecht ernährte, kleine, ältliche Person; Herz und Lungen ohne krankhaften Befund. Das Abdomen ist stark gewölbt, doch weich. Es besteht keine Tympanie. Diastase der Recti. In Nabelhöhe fühlt man unter den schlaffen Bauchdecken den sehr harten Leberrand. Er zieht von unten rechts leicht geneigt nach oben links. Besonders scharf und hart fühlt er sich rechts von dem Nabel, nach links mehr abgerundet an. Die Oberfläche der Leber ist leicht höckerig. Über der Leberoberfläche wölbt sich in der Mitte die Haut in einer Ausdehnung eines grossen Handtellers halbkugelig vor und ist gerötet. Die Vorwölbung fluktuiert aufs deutlichste. Die Leistendrüsen sind mässig geschwollen, nicht schmerzhaft. Keine Ödeme der Füsse und Hände. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker.

16. XII. 1909. In Äthernarkose wird auf die fluktuierende Stelle eingeschnitten und zunächst sehr viel stinkender Eiter entleert. Die geräumige Höhle hängt mit einer kleineren tieferen Höhle zusammen, aus der reichlich kleinere Gallensteine und graurötliche Gewebsfetzen zutage gefördert werden. Drainage, Tamponade.

20. XII. 1909. Starke Eiterung.

22. XII. 1909. Herausnahme der Tampons. Drains bleiben.

27. XII. 1909. Immer starke Sekretion, sehr übelriechend. Allgemeinbefinden leidlich; Haut in der Umgebung der Wunde ekzematös, nässend. Zinkpaste.

5. I. 1910. Eitrige Sekretion immer stark. Allgemeinbefinden leidlich.

10. I. 1910. Sekretion etwas geringer. Dermatitis besser.

12. I. 1910. Stuhlgang braun, Urin klar, ohne Gallenfarbstoff; kein Ikterus der Haut oder Sklera.

21. I. 1910. Allgemeinbefinden ordentlich. Sekretion geringer. Gewicht 39 kg.

26. I. 1910. Eiterung geringer.

27. I. 1910. Rechts neben der alten Inzision hat sich eine neue kindsfaustgrosse Fluktuation gebildet. Im Urin kein Eiweiss.

2. II. 1910. In Äthernarkose wird auf die neue fluktuierende Stelle rechts von der bereits inzidierten eingeschnitten und reichlich Eiter entleert.

8. II. 1910. Beide Öffnungen eitern erheblich. Wundränder etwas gerötet.

14. II. 1910. Drainrohr abgestossen. Eiterung gering. Allgemeinbefinden leidlich.

19. II. 1910. Aus der alten Drainöffnung fliesst eine geringe Menge eitrigen Sekrets.

Im weiteren Verlauf der Krankheit ereignete sich bis zum Tode der Patientin, der am 8. IV. 1910 erfolgte, nichts Erwähnenswertes.

Die Sektion der Leiche wurde am 8. IV. von mir im Hasenrainspital in Mülhausen ausgeführt und ergab folgendes Protokoll:

Extrem abgemagerter weiblicher Körper. Haut blass, in Falten abhebbar. Untere Extremitäten flektiert und leicht adduziert. Totenstarre ausgeprägt. Livores am Rücken, in geringer Ausbildung. Pupillen beiderseits gleich, mittelweit. Abdomen eingesunken; ca. 2 cm über dem Nabel, ebensoviel von der Mittellinie entfernt, rechts und links derselben je eine etwas eingezogene, zum Teil durch Granulationen geschlossene Operationsöffnung. Aus beiden entleert sich reichlich hellgrüner, ziemlich dünnflüssiger Eiter. Durch die weitere, linke Öffnung gelangt man mit dem Finger in eine geräumige Höhle, deren Wand sehr bröckelig und unregelmässig gestaltet ist. Mit der Sonde kommt man durch die Öffnung rechts von der Mittellinie in die gleiche Höhle.

Das subkutane Fett ist spärlich ausgebildet, etwas dunkel; der Pektoralis ist schwach, von ordentlicher Farbe und Transparenz. Mammadrüsenkörper atrophisch.

Zwerchfellstand beiderseits an der 5. Rippe.

Nach Eröffnung des Abdomens liegt die Leber breit vor. Sie überragt den Rippenbogen in der Mammilarlinie um 3 cm; das Ende des Corpus sterni in der Medianlinie um 12 cm. Die Oberfläche der Leber ist etwas höckerig, im Bereich der beiden Wunden der vorderen Bauchwand fest adhärent. Der untere Leberrand, rechts von der Mittellinie, stark verdickt. Die Serosa an dieser Stelle weisslich, verdickt. An dieser Stelle ist das Querkolon fest adhärent. Das Omentum majus ist ziemlich fettarm. Nach Emporschlagen des Omentum majus und des Querkolons reisst an dessen Unterfläche das Gewebe gegen die Leber zu ein und man kommt in eine grosse Zerfallshöhle, deren Wand von bröckeligem Gewebe gebildet wird und mit Eiter belegt ist.

Der Magen und die Därme sind wenig gefüllt. Die Serosa überall glatt und glänzend. Der Dickdarm nur wenig gebläht. Appendix vermiformis frei an eigenem Mesenteriolum. Die Harnblase ist wenig gefüllt, schlaff. Der Uterus klein, atrophisch, zurückgesunken. Adnexe frei. In der Bauchhöhle kein abnormer Inhalt.

Rippenknorpel mässig verkalkt, im Zentrum etwas gelb. Sternoclaviculare Gelenke ziemlich stark arthritisch deformiert. Sternum ohne Besonderheiten. Auf Längsschnitt mit rotem Mark, keine Metastasen.

Lungen wenig retrahiert. Die linke Lunge in den hinteren und oberen Partien leicht adhärent. Rechte Lunge frei. Pleurahöhlen leer. Pleurae glatt und glänzend. Innenfläche des Brustkorbes ohne Besonderheiten. Ductus thoracicus zart. Vorderes Mediastinum wenig fettreich. Im Herzbeutel ca. 30 ccm klares gelbes Serum.

Herz: Klein, etwas schlaff. Die Spitze wird vom linken Ventrikel gebildet. Die venösen Ostien sind für 2 Finger durchgängig. Die arteriellen Klappen am herausgeschnittenen Herzen suffizient. In den Herzhöhlen ziemlich viel flüssiges Blut und Cruor, wenig Speckhaut. Der linke Vorhof und Ventrikel sind nicht erweitert. Das Endokard zart. Trabekel nicht abgeplattet. Mitralis am freien Rande und auf der Fläche verdickt. Die Sehnenfäden zart. Papillarmuskeln kräftig, an der Spitze fibrös. Aortenklappen wenig verdickt. Umfang der Aorta über den Klappen 7 cm. Die Intima mit beetartig erhabenen, trüben, unregelmässigen, zum Teil konfluirenden Verdickungen. Rechter Vorhof und Ventrikel wenig dilatiert.

Tricuspidalis leicht verdickt. Pulmonalklappen und Art. pulmonalis ohne Veränderungen. Wanddicke links 7—8 mm, rechts 2—3 mm. Das Myokard ist auf Schnitt braunrot mit zahlreichen punkt- und streifenförmigen, weisslichen, trüben Herden. Die Koronargefässe mit trüben Verdickungen der Intima. Foramen ovale geschlossen.

Halsorgane: Zunge mit geringem Belag. Balgdrüsen des Zungengrundes und Tonsillae palatinae gut entwickelt. Weicher Gaumen, Uvula, Pharynx, Ösophagus-Schleimhaut blass, ohne Veränderung. Larynx- und Trachea-Schleimhaut blass, mit zähem glasigem Schleim belegt. Thyreoidea nicht vergrössert, braunrot, ohne Knoten, Gewebe von guter Transparenz. Aorta thoracica Umfang 5 cm. Intima mit geringen atheromatösen Veränderungen.

Lungen: Linke Lunge von normalem Volumen. Pleura glatt und glänzend. Überall guter Luftgehalt. Alveoläre Zeichnung deutlich. Der scharfe Rand etwas abgerundet. Auf Schnitt im Ober- und Unterlappen klare, schaumige, wenig blutige Flüssigkeit abstreifbar. Das Gewebe nach dem Abstreifen etwas blass, glatt und glänzend, völlig kompressibel und elastisch mit mässiger Anthrakose. Die Schleimhaut der Bronchien ist blass, mit wenig glasigem, zähem Schleim bedeckt. Pulmonalgefässe leer. Wand ohne Veränderungen. Bronchial- und Hilusdrüsen stark anthrakotisch; in einer ein kleiner Kalkherd.

Rechte Lunge von gutem Volumen, Pleura glatt und glänzend. Alle Lappen frei. Guter Luftgehalt. Auf Schnitt dieselben Verhältnisse wie links. Bronchien und Pulmonalgefässe wie links, ohne Veränderungen.

Milz: 12: 7: $2^1/_2$ cm. Kapsel glatt, gute Konsistenz. Auf Schnitt Pulpa dunkelrot, nicht vorquellend. Follikel klein. Trabekel sichtbar, nicht verbreitert.

Nebennieren: Beiderseits klein, Rinde und Mark scharf getrennt, Rinde mit geringem Fettgehalt.

Nieren: Beiderseits klein, mit geringer Fettkapsel, fibröse Kapsel leicht abziehbar. Die Oberfläche zeigt in beiden Nieren einige alte Infarktnarben. Venae stellatae deutlich. Auf Schnitt ist die Zeichnung gut ausgeprägt. Markpyramiden blutreich. Rinde im Mittel 6 mm breit. Guter Blutgehalt und gute Transparenz. Die Brüchigkeit ist ein wenig vermindert.

Nierenbecken und Ureteren ohne Veränderungen.

Magen: Fast leer, ziemlich kontrahiert, Schleimhaut in Längsfalten, ausser kleinen punktförmigen Hämorrhagien im Fundus ohne Besonderheiten.

Duodenum: Mit galligem Inhalt. In der Pars horizontalis superior findet sich eine Kommunikation mit der oben erwähnten Zerfallshöhle an der Unterfläche der Leber.

Ductus choledochus durchgängig.

Leber: Wird im Zusammenhang mit Magen, Duodenum, Pankreas und Mesenterium und einem Stück des Colon transversum herausgenommen. Die Leber misst der Höhe nach 20 cm, der Breite nach 24 cm, grösste Dicke 9 cm. Am unteren Leberrand, welcher der Haut im Bereich der oben erwähnten Fisteln stark adhärent ist, findet sich ein Tumor von derber Konsistenz und weisslicher Farbe, der mit dem ersten Drittel des Colon transversum verwachsen ist. Der Tumorknoten misst von seinem unteren Rande bis zum Übergang in normales Lebergewebe $8^1/_2$ cm. Auf seiner Schnittfläche ist der Tumor graurötlich und lässt viel trüben Saft abstreifen. Im

Zentrum ist er ausgedehnt zerfallen und bildet eine grosse Abszesshöhle, die mehr gegen die Unterfläche der Leber zu gelegen ist. Die Wand der Höhle wird gebildet durch bröckelige, weiche, graurote Tumormassen von ausgesprochen zottigem Bau, von der gleichen Beschaffenheit wie das uns zugesandte, bei der Operation gewonnene Material. Die Zerfallshöhle kommuniziert direkt mit der Pars horizontalis superior duodeni. Ferner findet sich eine kleinere Kommunikation mit dem Quercolon, nahe an der Flexura coli dextra. Der Tumor sitzt im Bereich der Gallenblase, von der gar nichts mehr zu erkennen ist.

Das Lebergewebe zeigt ziemlich kleine Acini, deren Zentra an einzelnen Stellen insulär sind, an anderen Stellen konfluieren. Die Peripherie der Acini ist ziemlich schmal, von ziemlich guter Transparenz. Die *Glisson*schen Scheiden nicht verbreitert, etwas eingesunken. Die grossen Gallengänge ziemlich dilatiert. Der Blutgehalt ist ein guter; Brüchigkeit leicht vermehrt.

Pankreas: Graurot, körnig, von gutem Blutgehalt, zeigt keine Besonderheiten.

In der Vena cava inferior flüssiges Blut.

Aorta abdominalis $4^1/_2$ cm Umfang. Intima mit geringem Atherom.

Mesenterialgefässe ohne Besonderheiten.

Femoralgefässe mit flüssigem Blut.

Harnblase: Mit ganz wenig, etwas trübem Urin, Schleimhaut blass, ohne Besonderheiten.

Genitalien: Vagina Schleimhaut glatt, ohne Falten. Uterus klein, atrophisch, ohne Besonderheiten. Tuben ohne Besonderheiten. Ovarien klein, fibrös, mit zahlreichen Narben.

Darm: In den oberen Partien des Jejunums wenig Inhalt. Breiiger Kot im Ileum. Die Schleimhaut ist blass, die Follikel sind leicht grau pigmentiert. Im Dickdarm wenig geformter Kot. Schleimhaut blass, ohne Besonderheiten. Der Kot ist durchweg gefärbt, nirgends acholisch.

Wirbelsäule: Ohne Besonderheiten, keine Metastasen. Femur ohne Besonderheiten. Im unteren Teil der Femurdiaphyse rotes Mark. Rechtes Kniegelenk mit starken Knorpelusuren. Gelenkenden stark deformiert.

Schädel: Etwas schwer, symmetrisch. Diploe ziemlich reichlich. Beim Abnehmen des Schädels entleert sich aus dem Sinus frontalis (rechts) viel gelbgrüner, dicker Eiter. Dura von normaler Spannung. Transparenz etwas herabgesetzt. Durainnenfläche glatt und glänzend. Sinus longitudinalis superior mit flüssigem Blut. Die Sinus der Basis enthalten flüssiges Blut und etwas Kruor. Die weichen Häute an der Konvexität leicht weisslich getrübt. Im Subarachnoidealraum ziemlich viel klarer Liquor. Gyri etwas schmäler. Seitenventrikel von normaler Weite. Ependym zart. Dritter und vierter Ventrikel ohne Besonderheiten. Plexus chorioidei gut bluthaltig. Stammganglien ohne Besonderheiten. Hirnsubstanz gut durchfeuchtet mit zahlreichen abwischbaren Blutpunkten. Kleinhirn, Pons, Medulla oblongata ohne Besonderheiten.

Pathologisch-anatomische Diagnose:

Karzinom der Gallenblase, ins Duodenum und Quercolon durchgebrochen.

Atrophie des Herzens.
Chronisch substantielles Lungenemphysem.
Atrophie und Stauung der Abdominalorgane.
Leptomeningitis chronica fibrosa.
Empyem der Stirnbeinhöhle.
Arthritis deformans.
Sekundäre Anämie.

Die mikroskopische Untersuchung des im Dezember 1909 dem Institut zur Untersuchung eingesandten Materials ergab folgendes:

Das Material besteht aus einer grossen Anzahl von weichen, unregelmässig gestalteten Brocken, mit Blut, nekrotischen Massen, zerfallenen Tumorelementen und Gallensteinen durchmischt. Nach dem Fixieren und Auswaschen des Detritus sieht man an den einzelnen Stücken deutlich zottigen Bau. Einige sind mehr kompakt, andere durchweg aus Zotten, oft einer Wurzel ähnlich aufgebaut. Das Gewebe ist sehr weich, bröckelig, eine Orientierung nach einem Organ ist nirgends mehr möglich.

Die Stücke werden in Formol fixiert und in Celloidin eingebettet.

Bei Lupenvergrösserung zeigt der Tumor ausgesprochen papillären Bau. Die einzelnen Papillen sind ziemlich breit.

Bei stärkerer Vergrösserung bestehen die Papillen aus einem mässig gefässreichen und mässig zellreichen bindegewebigen Grundstock. Die Papillen sind bekleidet von einem bis zehn- und mehrschichtigen Epithel aus polyedrischen Zellen, die in den oberen Schichten nur geringe Abplattung zeigen.

An anderen Stellen ist der papilläre Aufbau des Tumors weniger deutlich, und es finden sich solide, aus polyedrischen Zellen aufgebaute Stränge und Nester, die vielfach untereinander zusammenhängen. Die Zellen sind mittelgross, polyedrisch, mit bläschenförmigem Kern. In den Strängen und Nestern finden sich in den meisten Schnitten zahlreiche Kankroidperlen von zwiebelschalenartigem Aufbau und mit plattgedrückten Kernen in der Peripherie. Die Hornperlen färben sich in Hämalaun-Eosinpräparat intensiv rot, dunkelgelb bei Färbung nach van Gieson. Zwischen den einzelnen Zellen der oben beschriebenen Stränge und Nester finden sich an einzelnen Orten ziemlich breite Interzellularräume, darin zum Teil deutliche, zum Teil weniger deutliche Interzellularbrücken. Zwischen den Strängen und Nestern liegen ziemlich schmale bindegewebige Septa mit einzelnen Zügen glatter Muskulatur und nicht sehr zahlreichen Gefässen. Im

Tumorgewebe und im Stroma sieht man mässig reichlich Lymphozyten und Leukozyten. Kleine Haufen von Lymphozyten sind auch in einigen Hornperlen gelegen.

In vielen Schnitten erkennt man mehr oder weniger starke Nekrosen, an anderen Stellen ziemlich starke Kalkablagerung.

In anderen Teilen der Präparate findet man Bilder, wie sie oben beschrieben worden sind, daneben aber drüsenschlauchartige Bildungen. Die einzelnen Drüsenschläuche sind unregelmässig gestaltet, vielfach verzweigt und untereinander zusammenhängend. Die Schläuche sind ausgekleidet mit einem polymorphen, zum Teil hohen, zum Teil niederen, meist mehrschichtigen Zylinderepithel. Die Kerne sind ziemlich chromatinreich und stehen bald an der Basis, bald in der Mitte der Zellen. Eine Membrana propria zwischen Epithel und Stroma ist nicht nachzuweisen. Die Wand der Schläuche ist zum Teil glatt, zum Teil zeigt sie deutlich papillären Bau. An manchen Stellen finden sich mitten in den drüsenschlauchartigen Bildungen solide Partien. Auch Hereinwachsen von soliden Strängen in die Drüsenschläuche kommt vor. Zwischen den einzelnen Drüsenschläuchen liegt ein gefässreiches Bindegewebe mit Zügen glatter Muskulatur, vielen Lympho- und Leukozyten. In diesen Teilen des Tumors sieht man nirgends Verhornung. An manchen Orten liegen die beiden Epithelarten unmittelbar nebeneinander, häufig finden auch Übergänge von einer Epithelart in die andere statt, indem das Zylinderepithel der Drüsenschläuche allmählich niedriger wird, mehr und mehr polygonale Zellen auftreten und schliesslich der Drüsenschlauch zu einem soliden Zellstrang wird.

Aus dem bei der Sektion gewonnenen Material wurden an verschiedenen Stellen Stücke herausgeschnitten und zur weiteren Untersuchung in Celloidin eingebettet.

Mikroskopisch liess sich folgender Befund erheben: Bei Lupenvergrösserung zeigt der Tumor zum Teil wieder deutlich papillären Bau; an anderen Stellen ist er mehr aus untereinander zusammenhängenden Strängen und Nestern aufgebaut.

Bei stärkerer Vergrösserung bestehen die Papillen aus einem mässig kräftigen bindegewebigen Grundstock, der mit in mehreren Schichten angeordneten polyedrischen Zellen, die einen bläschenförmigen Kern haben, bekleidet ist. Die obersten Zellschichten zeigen eine mässige Abplattung und zum Teil deutliche Verhornung. Die Zellstränge und Nester sind von mittlerer Breite und bestehen aus polyedrischen Zellen mit chromatinreichem Kern.

Zwischen den einzelnen Zellen finden sich zum Teil deutliche Interzellularräume mit Interzellularbrücken. In den meisten Strängen und Nestern sieht man ausgedehnte Verhornung in Form typischer Kankroidperlen. Zwischen diesen Strängen und Nestern liegen relativ schmale bindegewebige Septa mit ziemlich spärlichen Gefässen und zahlreichen Leuko- und Lymphozyten.

Im Bindegewebe finden sich an einzelnen Stellen zum Teil regelmässig, zum Teil unregelmässig gestaltete Hohlräume, die mit einem ziemlich hohen Zylinderepithel ausgekleidet sind. In einzelnen der Hohlräume sind die Zellen regelmässig, gleich gross, und haben einen basal gestellten Kern. In anderen, besonders in unregelmässig gestalteten, ist das Epithel polymorph mit bald hoch-, bald tiefstehendem Kern. Das Epithel ist an diesen Stellen auch nicht mehr deutlich einschichtig, oft 2—3 schichtig, die einzelnen Zellen nicht mehr zylindrisch, sondern kürzer, fast kubisch. Die Hohlräume dieser Art hängen oft untereinander in ganz unregelmässiger Weise zusammen. In wieder anderen Partien der Präparate sind Stellen, wo die Hohlräume in direktem Zusammenhang mit den Zellsträngen und Nestern stehen und zwar derart, dass das Zylinderepithel des Ganges mehr und mehr seine Gestalt verliert, niedriger, 2—3 schichtig wird und den Gang zu einem soliden, aus polyedrischen Zellen bestehenden Zellstrang umwandelt, der wieder deutliche Verhornung erkennen lässt.

Die Gänge, die ein regelmässiges, einschichtiges Zylinderepithel zeigen, finden sich vorwiegend an Stellen, die dem normalen Lebergewebe benachbart sind und können z. T. dann wohl auf erweiterte, erhalten gebliebene Gallengänge zurückgeführt werden.

Die oben beschriebenen unregelmässigen, untereinander zusammenhängenden Hohlräume, die auch die Übergänge von Zylinder- in Plattenepithel zeigen, finden sich im Verhältnis zum Kankroid in sehr geringer Anzahl, sind aber in ziemlich allen Partien des Tumors vorhanden und ganz diffus zerstreut.

Wenn wir die verschiedenen Formen der Gallenblasenkrebse durchgehen, so kommen vor: Zylinderzellkrebse, solide Krebse mit ihren verschiedenen Formen und Kolloidkrebse. Seltener findet sich in der Gallenblase das Plattenepithelkarzinom. Selten sind ferner auch die zottigen Krebse. In ganz vereinzelten Fällen findet man eine Kombination von Plattenepithelkrebs mit einem Adenokarzinom.

Um eine solche Kombination eines Kankroids mit Riffzellen

und Verhornung und eines Zylinderzellkrebses handelt es sich im vorliegenden Falle.

In seiner Arbeit: „Über heterologe Kankroide" zieht *Herxheimer* folgende Möglichkeiten für das Vorkommen von Plattenepithel an Orten, an denen normalerweise sich ein anderes Epithel findet, in Betracht:

1. Überwachsen von Plattenepithel benachbarter Regionen auf zylinderepitheltragende Schleimhäute.

2. kann das Plattenepithel von versprengten Plattenepithelien aus sich entwickeln.

3. kann eine echte Metaplasie vorliegen.

Als 4. Möglichkeit wäre die Hypothese *Weigerts* zu nennen, nach der auch entodermale Zellen unter bestimmten äusseren Verhältnissen der Verhornung fähig sein sollen.

Die Annahme einer Überwachsung ist an manchen Orten die nächstliegende Erklärung. Überall, wo isolierte Plattenepithelinseln sich in direkter Nähe normaler Plattenepithelien finden, besonders wenn gleichzeitig chronische Entzündung und Geschwürsbildung bestehen, ist nach *Herxheimer* ein Überwachsen als die natürlichste Erklärung anzusehen.

Die Verhornung ist nach *Weigert* eine katabiotische Eigenschaft, die zunächst nur dem Plattenepithel zukommt. *Weigert* setzt nun in entodermalen Zellen latente Eigenschaften voraus, die unter besonderen äusseren Verhältnissen die Zellen zu dieser Form der Katabiose befähigen sollen.

Diese Theorie lässt *Herxheimer* zur Erklärung des Vorkommens von Plattenepithelien in plattenepithelfremden Schleimhäuten nicht gelten.

Nach der Ansicht *Herxheimers* ist das Hauptgewicht auf die Frage *Metaplasie* oder *Keimversprengung* zu legen.

Zu entscheiden ist, ob das Plattenepithel von Anfang an als solches an der Stelle des Kankroids gelegen oder erst nachträglich infolge chronischer Entzündungs- und Reizzustände aus dem Zylinderepithel sich entwickelt hat.

Die Umwandlungsfähigkeit des Zylinderepithels in Plattenepithel, speziell unter entzündlichen Verhältnissen, ist nicht zu bestreiten. Auffallend ist, dass alle die Gegenden, in welchen sich atypische Plattenepithelinseln häufiger finden, ausnahmslos solche sind, welche Plattenepithelien benachbart liegen, eine Tatsache, auf die schon *Ribbert* hingewiesen hat. Wenn man auch versprengte Keime nicht annehmen kann, so kann man sich nach

Herxheimer sehr leicht denken, dass in diesen Grenzgebieten im allgemeinen ein Epithel vorliegt, das unter besonderen Umständen Plattenepithel bilden kann.

In diesem Sinne lässt *Herxheimer* die Metaplasie für die Mehrzahl der heterologen Kankroide gelten, als eine Metaplasie in Grenzgebieten in einer mehr indifferenten Epithelart; dagegen scheint ihm eine echte Metaplasie, also eine wirkliche Umwandlung fertigen Zylinderepithels in Plattenepithel an beliebiger Stelle, schwer vereinbar mit der Spezifität der Keimblätter und der Zellen.

Weit wahrscheinlicher hält es *Herxheimer* mit *Lubarsch*, dass erst junge Zellen bei der Neuentstehung den veränderten Charakter besitzen.

Es bleiben nur noch eine kleine Zahl seltener Fälle übrig, wo normale Plattenepithelien überhaupt nicht in der Nähe des Kankroids oder der Plattenepithelinseln vorkommen und für welche auch eine Keimversprengung nicht annehmbar ist. In diesen Fällen wird gewöhnlich eine Metaplasie im weitesten Sinne angenommen. Dies gilt vor allem für die Kankroide der Gallenblase.

Nur *Eichholz* nahm auch hier in der Gallenblase eine Keimversprengung an.

Voraussetzung für die Annahme der Entstehung des Gallenblasenkankroids auf dem Boden einer Metaplasie wäre, dass sich Plattenepithelinseln auch ohne Kankroid in der Gallenblase, besonders bei Steinen und entzündlichen Vorgängen, öfters fänden.

Nun aber hat *Deetz* bei der Untersuchung von 300 Gallenblasen nie, *Lubarsch* in vielen Untersuchungen nur in *einer* eine kleine Insel verhornten Plattenepithels nachweisen können.

Ohne Kankroid werden also Plattenepithelinseln in der Gallenblase fast nie gefunden.

Herxheimer kommt zum Schlusse, dass man auch in diesen Fällen, in welchen die Metaplasie scheinbar die richtige Erklärung ist, ganz gut das Vorkommen von Plattenepithelien auf andere Weise erklären kann. So kann man annehmen, dass in seltenen Fällen einige Zellgruppen auf der frühzeitigen embryonalen Stufe eines indifferenten Epithels stehen bleiben. Dieses ist befähigt, Plattenepithel hervorzubringen und tut dies in seltenen Ausnahmefällen, allerdings fast nur bei chronischen Entzündungen. Fast stets entstehen aus diesem Plattenepithel Kankroide. — Dies

stimmt wieder mit der Tatsache überein, dass auf embryonaler Stufe stehengebliebene Zellgruppen zur Karzinombildung neigen und macht es auch verständlich, warum man in der Gallenblase Kankroide, fast nie aber Plattenepithelinseln findet.

Mit der Annahme indifferent gebliebener Epithelien lässt sich auch ganz gut das Vorkommen von Kankroid und Adenokarzinom erklären, was mit Metaplasie oder Keimversprengung nicht gut möglich ist. Sowohl Plattenepithel als auch Zylinderzellen lassen sich auf Wucherung indifferenter Epithelien zurückführen.

In seiner Epikrise kommt *Herxheimer* zum Schlusse, dass für die Kankroide der Gallenblase eine Entstehung auf Grund von Metaplasie nicht sicher auszuschliessen ist. Doch liegt es nach seiner Ansicht näher, eine Entwicklung aus embryonal indifferent gebliebenen Zellgruppen anzunehmen, welche befähigt sind, Zylinderepithelien oder auch Plattenepithel zu bilden. Diese Annahme vermittelt zwischen beiden Haupttheorien. Sie steht der Annahme von versprengten Keimen sehr nahe. Es handelt sich auch um eine Art Metaplasie, nur nicht beliebiger, sondern bestimmter, embryonal dazu veranlagter Zellgruppen.

Nach *Schridde* sind die verschiedenen Möglichkeiten, die für die Entstehung einer, der Lokalisation nach ortfremden, Zellart in Betracht kommen, folgende: Der einfachste Modus ist die direkte Umwandlung, ein Vorgang, der mit *Virchow* als wahre Metaplasie zu bezeichnen wäre. Es ist aber nach den heutigen Anschauungen schwer anzunehmen, dass eine fertig differenzierte Zelle sich plötzlich zu einer ganz anderen Zellart umwandeln könne.

Nach *Aschoff* kann die Keimschicht der Epithelien noch die Fähigkeit haben, morphologisch verschiedene Zellen zu erzeugen.

Man kann sich vorstellen, dass eine differenzierte Zelle unter besonderen Umständen ihre Spezifität aufgibt und wieder auf einen früheren, primitiven Zustand zurückkehrt, sich entdifferenziert. Wenn es auch Schwierigkeiten macht, sich den Vorgang einer solchen Entdifferenzierung vorzustellen, so ist diese Möglichkeit doch ziemlich wahrscheinlich; denn ebensogut wie eine undifferenzierte Zelle nach und nach spezifische Eigenschaften annimmt, so wird auch eine differenzierte Zelle nach und nach ihre spezifischen Eigenschaften verlieren können.

Am leichtesten wird nach *Schridde* der Vorgang der Entdifferenzierung vor sich gehen an Zellen, die noch nicht die für

ihren Standort typische Ausdifferenzierungszone erreicht haben. Solche Zellen finden sich besonders in den Keimzonen der Epithelien. *Schridde* bezeichnet diesen Vorgang als indirekte Metaplasie. Von der wahren Metaplasie unterscheidet sich dieser Vorgang dadurch, dass erst nach Aufgabe der spezifischen Struktur die Bildung anders gearteter Strukturelemente vor sich gehen kann.

Ausser dieser indirekten Metaplasie hält *Schridde* noch einen Weg für möglich, auf dem heterotype Zellformationen entstehen können. So hält er die Annahme für durchaus wahrscheinlich, dass in den Organen Zellen oder Zellgruppen im extra-uterinen Leben erhalten geblieben sind, die nicht die für den Standort typische normale Differenzierung erfahren, sondern ihren embryonalen Charakter bewahrt haben. Naheliegend ist auch die Annahme, dass solche Zellgruppen am ehesten in den Keimzonen der Epithelien ihren Sitz haben. Das sind also Zellen, die das für ihren Standort typische Epithel bilden können, unter gewissen Bedingungen aber auch ein heterotypes Epithel entstehen lassen. *Schridde* bezeichnet diesen Vorgang als Heteroplasie.

In seiner Arbeit: „Embryonale Gewebseinschlüsse in den weiblichen Genitalien“ zieht *Robert Meyer* ausser den Gewebsverirrungen oder Aberrationen auch die abnorme Persistenz embryonaler Organe oder Organreste und die hypothetische Keimausschaltung und Differenzierungshemmung in Betracht.

Gewebsverirrung ist für *Robert Meyer* ein allgemeiner Begriff. Er unterscheidet zwischen Verlagerung, Absprengung und Versprengung. Eine Verlagerung kommt zustande, wenn ein Gewebe sich über die normalen Grenzen hinaus ausdehnt; eine Absprengung, sobald eine abnorme Lostrennung von dem Muttergewebe zustande gekommen ist. Versprengung nennt *Robert Meyer* die Lostrennung vom Mutterboden und Transport in ein fremdes Gewebe hinein.

Meyer warnt, die Versprengungshypothesen kritiklos zur Erklärung heranzuziehen. Mechanische Unmöglichkeiten sind zu vermeiden. Es können keine Organteile in Gegenden verschleppt werden, mit denen sie embryologisch gar nichts zu tun haben. Auch dürfen nicht zeitlich verschiedene Entwicklungsvorgänge miteinander verbunden werden.

Nach den oben zitierten Arbeiten von *Herxheimer* und *Schridde* geht es nicht an, im vorliegenden Falle eine direkte Metaplasie im Sinne *Virchows* anzunehmen. Auch die Keimversprengung würde keine passende Erklärung für das Vorkommen von Platten-

epithel in der Gallenblase abgeben, weil entwicklungsgeschichtlich in der Nähe der Gallenblase kein Plattenepithel vorkommt. Ebensowenig annehmbar ist ein Hereinwachsen von Plattenepithel in die Gallenblase. Es ist im vorliegenden Falle eine zeitliche Unmöglichkeit, da die Fistel erst bei der Operation geschaffen wurde, während das bei der Operation gewonnene Material schon die Kombination von Kankroid mit Carcinoma cylindrocellulare zeigte.

Die natürlichste Erklärung liegt in der Annahme einer Entdifferenzierung der Zellen bis zu einer Stufe, die befähigt ist, unter gewissen äusseren Umständen eine für den betreffenden Ort fremde Epithelart zu produzieren.

Als Anstoss zur Entdifferenzierung und Umbildung des Epithels wird von den meisten Autoren für die Gallenblase vor allem chronische Cholecystitis und Cholelithiasis angenommen. Beide Forderungen erfüllt auch mein Fall.

Was nun die Beurteilung meines Falles anbelangt, so glaube ich sicher annehmen zu dürfen, dass auch hier als primäre Ursache die Cholelithiasis zu nennen ist. In der durch die Gallensteine in einen Zustand chronischer Entzündung versetzten Gallenblasenschleimhaut kam es zu atypischer Wucherung des Epithels, zur Bildung des Zylinderzellkrebses einerseits und andererseits zur Kankroidbildung. Die Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel geschah auf dem Wege der Entdifferenzierung der Zelle, bis zu einer für Zylinderzellen und Plattenepithelien gemeinsamen Vorstufe, von der aus sich beide Zellarten bezw. die beiden verschiedenen Karzinomformen entwickeln konnten.

Literatur-Verzeichnis.

1. *Virchow*, Über Metaplasie. Virchows Arch. Bd. 97. H. 3. 2. *Posner*, Untersuchungen über Schleimhautverhornungen (Pachydermia mucosae). Virchows Arch. Bd. 118. H. 3. 3. *Ohloff*, Über Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea. Inaug.-Dissert. Greifswald 1891. 4. *Weber*, Über ein Plattenepitheliom der Gallenblase und Epithelmetaplasie. Inaug.-Dissert. Würzburg 1891. 5. *Derbe*. Über das Vorkommen von Pflasterepithel in zylinderepitheltragenden Schleimhäuten. Inaug.-Dissert. Königsberg 1892. 6. *Hansemann*, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1897. 7. *Rhein*, Über zwei Fälle von primärem Karzinom beider Ovarien. Inaug.-Dissert. Greifswald 1898. 8. *Nehrkorn*, Plattenepithelkrebs der Gallenblase mit verhornenden Lymphdrüsenmetastasen. Virchows Arch. Bd. 154. H. 3. 9. *Deetz*, Vier weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase, ein Beitrag zur Frage der Epithelmetaplasie. Virchows Arch. Bd. 164.

H. 3. 10. *Mönckeberg,* Über einen Fall von Doppelkarzinom der Gallenblase, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. Virchows Arch. Bd. 169. H. 3. 11. *Meyer, R.,* Über embryonale Gewebseinschlüsse in den weiblichen Genitalien und ihre Bedeutung für die Pathologie dieser Organe. Ergebn. d. allg. Pathol. von Lubarsch u. Ostertag. Jahrg. IX. Abt. II. 1903. 12. *Fütterer,* Über Epithelmetaplasie. Lubarsch-Ostertags Ergebn. Bd. IX. 2. 1905. 13. *Herxheimer,* Über heterologe Kankroide. Zieglers Beiträge. Bd. 41. H. 2. 14. *Schridde,* Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels und ihre Bedeutung für die Metaplasielehre. 1907.



Medizinischer Verlag von S. KARGER in Berlin NW. 6.